

Concise Explanation of Japanese Reference

Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) H08-20594 (unexamined, published Japanese patent application) [Patent Document 1]; publication date: January 23, 1996

5 Title: Antitumor cycloalkan amine derivative-platinum (IV) complexes

10 This document discloses antitumor cycloalkan amine derivative-platinum (IV) complexes for use as anticancer agents. Platinum-based anticancer agents, such as cisplatin and carboplatin, have conventionally been used in the treatment of cancers such as ovarian cancer, bladder cancer, lung cancer, and head and neck cancer. However, these anticancer agents were intravenously injected and imposed a great burden on patients. Furthermore, the development of platinum-based anticancer agents against other types of cancer, such as brain tumors, was desired. This invention provides antitumor cycloalkan amine derivative-platinum (IV) complexes which are highly lipophilic, have remarkable antitumor effect, and are intended for oral administration. The invention is expected to be effective in the treatment of tumors of various organs, including brain tumors.

15 The invention disclosed in this document relates to platinum-based antitumor agents for oral administration. However, the document does not mention any use of hydroxyapatite particles to support these antitumor agents

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-20594

(43)公開日 平成8年(1996)1月23日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 15/00	F	9155-4H		
A 6 1 K 31/28	A D U	9455-4C		

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平6-177644

(22)出願日 平成6年(1994)7月6日

(71)出願人 000217228

田中貴金属工業株式会社
東京都中央区日本橋茅場町2丁目6番6号

(72)発明者 大西 潤治

神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属
工業株式会社技術開発センター内

(72)発明者 古茂田 安伸

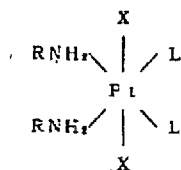
神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属
工業株式会社技術開発センター内

(54)【発明の名称】 抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体

(57)【要約】

脂溶性が高く、かつ抗腫瘍作用に優れたものとする。

【化1】



【化2】



【目的】 より一層の抗腫瘍活性を有し、更に簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体を提供する。

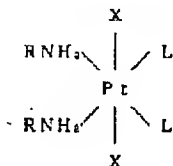
【構成】 一般式、化1(式中、RはC₅~C₇のシクロアルカン、Xは臭素、沃素、弗素、ヒドロキシ又はカルボキシレートより選ばれる一種であり、化2は塩素又は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子である。)で表されたものとするにより、

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式化1（式中、RはC₅～C₇のシクロアルカン、Xは臭素、沃素、弗素、ヒドロキシ又はカルボキシレートより選ばれる1種であり、化2は塩素又は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子である。）で表されることを特徴とする抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

【化1】



【化2】

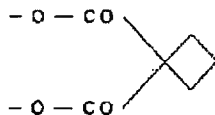


【請求項2】 前記配位子が化3で示されるオキサレート、化4で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化5で示されるマロナート、化6で示されるグリコラート及び各々の誘導体より選ばれる1種であることを特徴とする請求項1記載の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

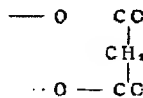
【化3】



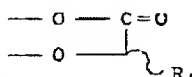
【化4】



【化5】

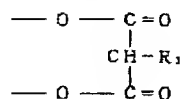


【化6】



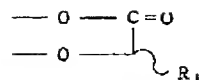
【請求項3】 前記誘導体が、化7又は化8においてR₁がC₁～C₁₀の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルで表されることを特徴とする請求項2記載の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

【化7】



2

【化8】



【請求項4】 前記配位子が化3で示されるオキサレートであることを特徴とする請求項1又は3記載の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

【請求項5】 前記配位子が化4で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレートであることを特徴とする請求項1又は3記載の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

【請求項6】 前記配位子が化5で示されるマロナートであることを特徴とする請求項1又は3記載の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、制癌剤として用いられる抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、白金制癌剤薬剤としては、シスジクロロジアミン白金(II)錯体（一般名シスプラチン）やカルボプラチンが、卵巣癌、膀胱癌、肺癌、及び頭頸部癌を中心に使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の白金制癌剤では、静注投与されており、患者への負担が大きい一方、卵巣や睾丸以外の他の臓器の腫瘍（例えば脳腫瘍等）にも活性のある白金制癌剤の開発が望まれている。そこで、本発明はより一層の抗腫瘍活性を有し、更に簡便な経口投与を志向した抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体の提供を目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 前記課題を解決するため、本発明の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体は、一般式、化1（式中、RはC₅～C₇のシクロアルカン、Xは臭素、沃素、弗素、ヒドロキシ又はカルボキシレートより選ばれる1種であり、化2は塩素又は白金(IV)にO、O-配位の5あるいは6員環を形成する配位子である。）で表されることを特徴とする。前記配位子は化3で示されるオキサレート、化4で示される1、1-シクロブタンジカルボキシレート、あるいは化5で示されるマロナート、化6で示されるグリコラート及び各々の誘導体より選ばれる1種であることが好ましい。前記誘導体は、化7又は化8においてR₁がC₁～C₁₀の脂肪族環状アルキルを含む脂肪族アルキルあるいは芳香族アルキルで表されるものである。

【0005】

【作用】 本発明の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体においては、脂溶性が高く、抗腫瘍作用に

優れている。

【0006】

【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明する。なお、以下の説明において実施例番号を化合物番号とする。

【0007】

【実施例1】

$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 10.26g (22.1mmol) にジメチルアセトアミド (DMA) と31% H_2O 280mlを加えて70℃の温度で7時間反応させた。次いで冷却後にろ取して $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ 2.62g (収率24%)を得た。

【0008】

【実施例2】

$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}_2)_2$ 1.0g (2.29mmol) に31% H_2O 20mlを加えた。次いで、実施例1と同様にして $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 420mg (収率39%)を得た。

【0009】

【実施例3】

$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2$ 750mg (1.52mmol) にDMA 20mlと H_2O 10mlを加えた。次いで、実施例1と同様にして $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 430mg (収率54%)を得た。

【0010】

【実施例4】

$\text{PtCl}_2\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 1.00g (2.15mmol) に Br_2 0.35g (2.19mmol) と水20mlを加え一昼夜反応させた。次いで生じた沈殿をろ取して $\text{PtCl}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 270mg (収率20%)を得た。

【0011】

【実施例5】

$\text{PtCl}_2\text{Br}_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2$ 1.00g (2.03mmol) に MeOH 20mlと Br_2 0.33g (2.06mmol)を加えて1時間攪拌した後、 HBr 2mlを加えて30分間反応させた。次いで、生じた沈殿をろ取して $\text{PtCl}_2\text{Br}_2(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NH}_2)_2$ 0.42g (収率32%)を得た。

【0012】

【実施例6】

$\text{PtCl}_2(\text{OCOE}t)_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 1.00g (2.01mmol) に $\text{O}(\text{COE}t)_2$ 6ml (46.56mmol)を加えて70℃の温度で4.5時間反応させた。次いで、ヘキサンを加え、生じた沈殿をろ取して $\text{PtCl}_2(\text{OC}$

$\text{OE}t)_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 700mg (収率57%)を得た。

【0013】

【実施例7】

$\text{PtCl}_2(\text{OCOPr})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.80g (1.61mmol) に $\text{O}(\text{COPr})_2$ 3ml (18.4mmol)を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2(\text{OCOPr})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 600mg (収率58%)を得た。

【0014】

【実施例8】

$\text{PtCl}_2(\text{OCOBu})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.80g (1.61mmol) に $\text{O}(\text{COBu})_2$ 3ml (15.3mmol)を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2(\text{OCOBu})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 360mg (収率34%)を得た。

【0015】

【実施例9】

$\text{PtCl}_2[\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.27g (0.54mmol) に $\text{O}[\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]_2$ 1.5ml (6.5mmol)を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2[\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 180mg (収率48%)を得た。

【0016】

【実施例10】

$\text{PtCl}_2[\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.50g (1.00mmol) に $\text{O}[\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3]_2$ 2ml (7.59mmol)を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2[\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 210mg (収率29%)を得た。

【0017】

【実施例11】

$\text{PtCl}_2[\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合成。

まず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.50g (1.00mmol) に $\text{O}[\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_2$ 2ml (6.73mmol)を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2[\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 250mg (収率33%)を得た。

【0018】

【実施例12】

$\text{PtCl}_2(\text{OCOPh})_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ の合

成。

先ず、 $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.50 g (1.00mmol) に $\text{O}(\text{COPh})_2$ 2.00 g (8.84mmol) を加えた。次いで、実施例6と同様にして $\text{PtCl}_2(\text{OCOPh})_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 200mg (収率2*

*8%) を得た。

【0019】実施例1~12で合成した各化合物の分析データを表1、2に示す。

【0020】

【表1】

化合物番号	分子式 (分子量)	理論値 (%)			測定値 (%)		
		H	C	N	H	C	N
1	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ (523.37)	5.05	47.43	5.23	5.73	47.58	5.40
2	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (483.31)	5.37	44.50	5.74	5.32	44.48	5.69
3	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (503.41)	5.21	46.41	5.53	5.30	46.51	5.40
4	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$ (624.15)	4.49	23.89	4.49	4.38	23.41	4.53
5	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$ (622.20)	4.45	23.79	4.30	4.21	23.89	4.34
6	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (510.46)	5.84	35.41	4.59	5.22	35.23	4.85
7	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (467.34)	6.18	37.19	4.33	6.55	37.35	4.41
8	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (473.86)	6.71	33.11	4.15	6.90	33.00	4.21
9	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (584.84)	6.96	41.50	4.03	7.35	41.38	4.07
10	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (531.78)	7.30	42.68	3.83	7.60	42.84	3.81
11	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (533.78)	7.56	41.21	3.89	7.85	41.53	3.90
12	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (705.57)	5.14	44.20	3.95	5.27	44.41	3.85

【0021】

【表2】

化合物番号	IR (cm^{-1})	
	N-H	C=O
1	3244	-
2	3271	—
3	3128	-
4	3290	—
5	3196 3240	—
6	3320	1643
7	3217	1645
8	3212	1656
9	3211	1645
10	3214	1643
11	3207	1646
12	3219	1629

3に示す。一群は、6匹である。

【0023】

【表3】

化合物番号	平均生存期間延長率 T/C (%)			
	投与量 (mg/kg)			
	200	100	50	25
1	87	86	112	
2		120	84	140
3	84	83	73	
4	91	130	125	
5	83	83	73	
6	95	101	84	
7	103	109	100	
8	109	104	101	
9	83	77	80	
10	83	77	83	
11	82	78	85	
12	89	85	83	

【0022】ここで、実施例1~12で合成した化合物について、マウスの実験腫瘍、L1210に対する抗腫瘍性を調べた。CDF、マウスにL1210 (移植細胞数はマウス当り 10^5 個) を腹腔内に移植した後、翌日より第1日目、第5日目及び第9日目に、上記各化合物を薬剤として表3に示す投与量で腹腔内に投与した。効果判定は、平均生存期間T/C (%) (薬剤投与群の平均生存日数/対照群の平均生存日数 $\times 100$) でみた。L1210では平均生存期間T/C 125%以上を有効とし、その結果を表

【0024】表3から、各化合物が抗腫瘍性を示すことが判る。

【0025】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の抗腫瘍性シクロアルカンアミン誘導体白金(IV)錯体によれば、抗腫瘍作用に優れ、又脂溶性が高いので、脳腫瘍をはじめとする各種の臓器腫瘍の治療に大変有効である。